Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. W. Hilscher

Morphometrische Studie über die pränatale Entwicklung des Leydigzell-Systems des Menschen

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Vorgelegt von:
Udo Stieber

1983

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leiter: Professor Dr. med. W. Hilscher

Morphometrische Studie über die pränatale Entwicklung des Leydigzell-Systems des Menschen

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Udo Stieber

1983

»Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf«

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

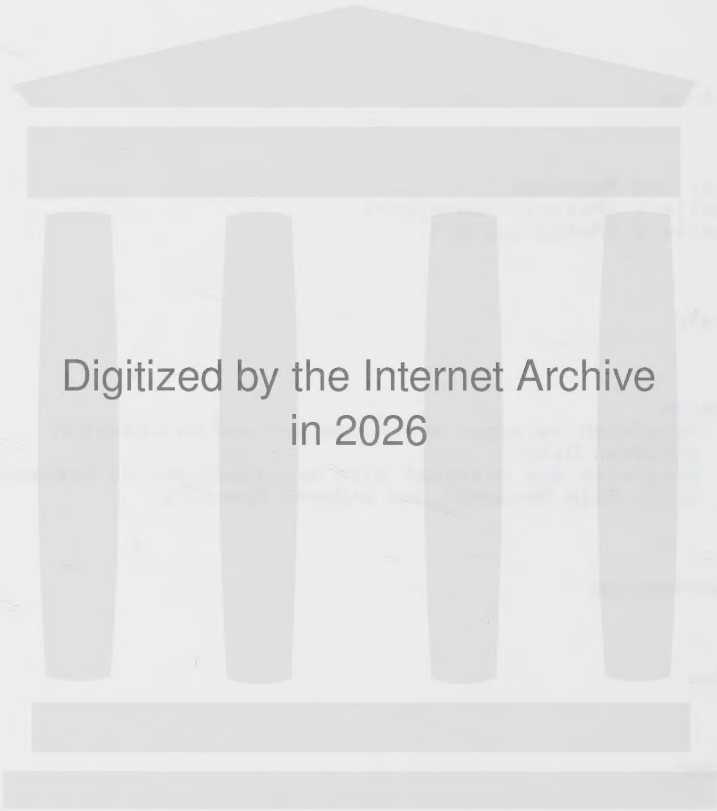
Referent
gez.: Prof. Dr. Hilscher

Koreferent
gez.: Prof. Dr. Hofmann

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	2
Tabelle 1 (Materialübersicht)	2
Tabelle 2 (Meßparameter)	3
Resultate	4
Diskussion	11
I. Vergleich zwischen morphologisch und biochemisch erfaßten Daten	11
II. Vergleich des pränatal sich entwickelnden LZ-Systems (LZS) beim Menschen und anderen Mammalia	12
Zusammenfassung	15
Legenden	16
Literatur	18


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0101

Einleitung

Das Vorhandensein von Leydigzellen (LZ) in den Testes menschlicher Feten wurde bereits von Lipschütz (1919), Romeis (1926), Stieve (1930), Gillman (1948), Ferner und Runge (1956), Hatakeyama (1965) und von van Wagenen und Simpson (1965) erwähnt. Über die Hormonproduktion der fetalen LZ berichteten Niemi und Ikonen (1961). Acevedo et al. (1963) konnten diese Befunde durch den Nachweis der Androgensynthese in vitro an inkubierten menschlichen Testes bestätigen. Holstein et al. (1971) beschrieben die Entwicklung der pränatalen LZ mit Hilfe von lichtmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Befunden. Gondos (1980) gab an, daß das Einsetzen der Testosteronproduktion eng mit der cytoplasmatischen Differenzierung der LZ zusammenhängt. Auch Tapanainen (1981) untersuchte die altersabhängige steroidogene Aktivität menschlicher embryonaler und fetaler Gonaden während der frühen und mittleren Schwangerschaftsabschnitte.
In den bisherigen Veröffentlichungen wurden die Entwicklung der pränatalen LZ und die altersmäßige Hormonaktivität isoliert betrachtet.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, eine Korrelation zwischen der Ausdehnung des pränatalen LZ-Systems einerseits und seiner Hormonproduktion bzw. seines enzymchistochemischen positiven oder negativen Nachweis der Steroid-3ß-ol-Dehydrogenase andererseits herzustellen. Die biochemischen Analysen der entsprechenden Präparate, bei denen die Konzentration von Androstendion und Testosteron im Testisgewebe bestimmt wurde, erfolgten in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik der Universität Bonn (20 Fälle). Der enzymhistochemische Nachweis der Steroid-3ß-ol-Dehydrogenase (ST-3ß-ol-DH) des Materials aus der Düsseldorfer Universitätsfrauenklinik (10 Fälle) sowie die morphometrischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Experimentelle Pathologie des Medizinischen Institutes für Umwelthygiene durchgeführt.

Für die Überlassung des Materials bin ich Herrn Prof. Dr. med. H.U. Schweikert (Universitäts-Poliklinik Bonn) und Herrn Prof. Dr. med. L. Beck (Universitätsfrauenklinik Düsseldorf) zu großem Dank verpflichtet.

Material und Methoden

Testes von 30 Feten im Alter von der 10. bis zur 36. Schwangerschaftswoche (SSW) wurden histologisch und morphometrisch untersucht. Aus Tabelle 1 ist die Altersverteilung der 30 Keimlinge zu ersehen, denen das Testmaterial entnommem worden war. Das Testmaterial aus der Universitäts-Poliklinik in Bonn war entweder 1 - 3 Stunden nach dem Abort zunächst für zwei Stunden in der Gewebekultur mit radioaktiv markierten Steroiden inkubiert oder bereits unmittelbar nach der Entnahme in Bouin´scher Lösung fixiert worden. Das aus der Düsseldorfer Universitätsfrauenklinik stammende Testmaterial ist durch * gekennzeichnet. An diesem Material wurden keine Hormonbestimmungen durchgeführt; stattdessen erfolgte an Kryostatschnitten der Nachweis, ob die Reaktion der St-3B-ol-DH (nach der von Levy et al. -1959- modifizierten Methode von Wattenberg -1958-) positiv oder negativ war.

Tabelle 1

lfd.Nr.	SSW	lfd.Nr.	SSW
1	10	16	16
2	10	17	16
3	10	18	16
4	11	19	16
5	11	20	16
6	11	21	16
7	12	22	17
8 *	13	23	17
9	15	24 *	17
10	15	25 *	18
11 *	16	26 *	20
12	16	27 *	20
13	16	28 *	22
14 *	16	29 *	33
15	16	30 *	36

Von den Paraffinblöcken wurden 5 µm dicke Schnitte hergestellt, die mit HE, Giemsa, PAS und Orcein gefärbt wurden. Ungeachtet der Färbung wurden nur solche Schnitte morphometrisch ausgewertet, bei denen die feingewebliche Strukturerhaltung für die gesamte Gewebsfläche gegeben war.
Die morphometrische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Bildanalysesystems ASM (Analyse System manuell) der Fa. Leitz. Mittels einer Zeicheneinrichtung konnten die Testisflächen auf ein Zeichenpult (280x250 mm) gespiegelt und die zu messenden Strukturen mit einem Zeichenstift umfahren werden. Die digitalisierten Koordinatenwerte wurden in eine Auswerteeinheit übertragen, die die gesamte weitere MeBaufgabe einschlieBlich der Datenweiterverarbeitung automatisch durchführte. Die Auswerteeinheit besteht aus einem frei programmierbaren

Mirkocomputer und einem Interface zur Übernahme der Kordinaten. Die errechneten Meßwerte wurden über den Matrixdrucker Centronics 779 der Fa. Synelec Datensysteme ausgedruckt.

In der Tabelle 2 sind die durchgeführten Messungen dargestellt. Die Messung der Testisfläche (Te) erfolgte bei 153-facher Vergrößerung am Mikroskop AS-Lux der Fa. Leitz mit dem Leitz-Objektiv 10/0,25 Phaco und dem Okular Leitz 10x mit eingesetztem Raster (25 Quadrate 2,0) bei einem Vergrößerungsfaktor von 1,25 durch den Zeichentubus und einem Faktor von 1,22 aufgrund des Höhenunterschiedes zwischen Tubus und Meßplatte. Für die übrigen Flächenmessungen wurde das Objektiv Wild 40/0,75 Fluotar verwendet.

Tabelle 2

Messung	Gewebsanteil
1	Testisfläche ohne Tunica albuginea (Te)
2	Fläche aller Tubuli seminiferi (TuA)
3	Fläche aller Gefäße (GA)
4	Fläche aller gut entfalteten LZ (LZA)
5	Anzahl aller gut entfalteten LZ (nLZ)

Durch Substraktion der Tubulusflächen (TuA) und Gefäßflächen (GA) von der Testisfläche (Te) ergab sich die interstitielle Fläche (Int), die prozentual in Beziehung zur Gesamtfläche aller entfalteten LZ (LZA) *** gestellt wurde. Zusätztlich wurde die Anzahl der entfalteten LZ (nLZ) je gemessene Testisfläche (Te) ausgezählt, so daß jeweils ein Mittelwert für die flächige Ausdehnung der einzelnen LZ bestimmt werden konnte.

*** Lichtmikroskopisch sind "entfaltete" LZ durch ihren typischen "Drüsenzellaspekt" gekennzeichnet, wie ihn u.a. auch die Nebennierenrindenzellen und Leberzellen aufweisen: Die volumenreichen polyedrischen Zellen besitzen große runde bis leicht ovale Kerne und grenzen sich sehr deutlich mit einer ausgeprägten Zellmembran gegen benachbarte Zellen ab.

Resultate

Die Ergebnisse der morphometrischen Auswertung der Testes und der kinischen, biochemischen und enzymhistochemischen Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die aus der Düsseldorfer Universitätsfrauenklinik stammenden Fälle sind durch * gekennzeichnet.

Tabelle 3

lfd. Nr.		SSW	Te	TuA	GA	LZA	nLZ	E	t	And	Test	Sum	Gew
										Hormone			
1		10	3865	263	0	232207	139	-1	105	165	167	332	1,3
2		10	6970	1098	29	204337	123	-1	45	49	313	362	2,7
3		10	10668	3653	0	612538	366	-1	105	23	23	46	1,5
4		11	8183	1053	13	195523	120	-1	150	383	895	1278	1,2
5		11	8568	1063	41	347916	197	-1	150	625	926	1551	1,4
6		11	6499	1293	0	271872	156	-1	165	193	754	947	0,7
7		12	12420	2441	14	995771	557	-1	150	87	453	540	3,8
8	*	13	31153	5046	142	966847	557	1	-1	-1	-1	-1	-1
9		15	11172	2987	44	557815	327	-1	90	515	783	1298	2,0
10		15	9780	1104	43	822806	491	-1	90	263	325	588	0,8
11	*	16	70143	22533	559	4824010	2867	1	-1	-1	-1	-1	-1
12		16	9382	3412	13	533319	323	-1	150	50	304	354	2,3
13		16	19088	6308	87	1018360	766	-1	150	157	1007	1164	4,3
14	*	16	37792	11992	116	4301370	2436	1	-1	-1	-1	-1	-1
15		16	8593	1972	20	276000	160	-1	120	54	121	175	4,2
16		16	8428	2445	11	553000	318	-1	120	198	0	198	4,5
17		16	17388	6315	48	1501000	854	-1	120	34	569	603	5,0
18		16	12309	3915	18	806000	488	-1	120	42	0	42	5,6
19		16	11278	2280	14	924000	523	-1	120	18	114	132	7,3
20		16	10196	2709	29	854000	491	-1	120	43	0	43	7,5
21		16	9049	2326	50	757000	435	-1	120	43	0	43	7,5
22		17	10391	4663	8	512575	306	-1	45	88	230	318	8,0
23		17	13140	1858	35	238970	135	-1	45	317	812	1129	8,2
24	*	17	34120	8657	104	2285000	1295	1	-1	-1	-1	-1	-1
25	*	18	22441	10343	150	1058000	599	1	-1	-1	-1	-1	-1
26	*	20	37650	10976	4046	1944770	1108	0	-1	-1	-1	-1	-1
27	*	20	37428	15265	119	3817430	2247	1	-1	-1	-1	-1	-1
28	*	22	25044	10918	172	1752090	996	1	-1	-1	-1	-1	-1
29	*	33	52722	9081	567	1861380	1073	0	-1	-1	-1	-1	-1
30	*	36	75651	16343	388	2048530	1156	0	-1	-1	-1	-1	-1

(-1) bedeutet bei den Fällen aus der Universitäts-Poliklinik in Bonn , daß kein enzymhistochemischer Nachweis zur Darstellung der St-3ß-ol-DH durchgeführt wurde (Tab.3, Spalte 8 bzw. E), bei den Fällen aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, daß keine Hormonbestimmungen erfolgten (Tab.3, Spalten 9-13).
(1) bedeutet eine positive Enzymreaktion der St-3ß-ol-DH (Tab.3, Spalte 8 bzw. E), (0) eine nicht nachweisbare 'negative' Enzymreaktion (Tab.3,Spalte 8 bzw. E) oder einen nicht nachweisbaren Testosterongehalt (Tab.3, Spalte 11).

Für die Erstellung der Tabellen 4 bis 8 wurden die 30 Fälle altersmäßig entsprechend den SSW in 12 Gruppen eingeteilt. Die Anzahl der Fälle pro Altersgruppe ist aus Spalte 2 (N) zu ersehen.

Tabelle 4

Arithmetische Mittelwerte der prozentualen Anteile entfalteter Leydigzellen an der Gesamttestisfläche

SSW	N	Arithm. Mittel	Standardabweichung rel.	abs.	Vertrauensbereich des Mittels (95%) rel.	abs. von	bis
10	3	4.89333	34,9%	1,70565	85,1%	0.730595	9.05607
11	3	3.54333	28.2%	1.00062	68.9%	1.10127	5.98540
12	1	8.02000				unendlich	
13	1	3.10000				unendlich	
15	2	6.70000	36.1%	2.41831	328.3%	-15.2933	28.6933
16	11	7.19727	29.8%	2.14204	20.0%	5.75439	8.64015
17	3	4.30333	64.2%	2.76381	156.7%	-2.44191	11.0486
18	1	4.71000				unendlich	
20	2	7.68500	46.3%	3.55675	420.9%	-24.6619	40.0319
22	1	6.99000				unendlich	
33	1	3.53000				unendlich	
36	1	2.71000				unendlich	

F=1.574, I.W.=18.94%
Die Stichprobenmittelwerte sind nicht signifikant verschieden.

Tabelle 5

Geometrische Mittelwerte der prozentualen Anteile entfalteter Leydigzellen an der Gesamttestisfläche

SSW	N	Geom. Mittel	Streufaktor	Vertrauensbereich des Mittels (95%) von	bis	Dek Logarithm. Mittel	Std.Abw.
10	3	4.65820	1.49506	1.74562	12.4304	0.668	0.1747
11	3	3.43584	1.36982	1.59404	7.40572	0.536	0.1367
12	1	8.02000		unendlich		0.904	
13	1	3.10000		unendlich		0.491	
15	2	6.47811	1.44643	0.225745	185.899	0.811	0.1603
16	11	6.87577	1.39310	5.49965	8.59622	0.873	0.1440
17	3	3.48372	2.41226	0.406177	29.8794	0.542	0.3824
18	1	4.71000		unendlich		0.673	
20	2	7.26182	1.61687	0.918880E-01	573.894	0.861	0.2087
22	1	6.99000		unendlich		0.844	
33	1	3.53000		unendlich		0.548	
36	1	2.71000		unendlich		0.433	

F=1.540, I.W.=20.05%
Die Stichprobenmittelwerte sind nicht signifikant verschieden.

Tabelle 6

Arithmetische Mittelwerte der prozentualen Anteile entfalteter Leydigzellen an der Interstitiumfläche

SSW	N	Arithm. Mittel	Standardabweichung rel.	Standardabweichung abs.	Vertrauensbereich des Mittels (95%) rel.	Vertrauensbereich des Mittels (95%) abs. von	Vertrauensbereich des Mittels (95%) bis
10	3	6.22667	42.1%	2.62214	102.8%	-0.172835	12.6262
11	3	4.21000	30.8%	1.29503	75.1%	1.04940	7.37060
12	1	9.99000				unendlich	
13	1	3.72000				unendlich	
15	2	8.19000	23.1%	1.89505	210.4%	-9.04450	25.4245
16	11	10.3373	30.7%	3.17757	20.7%	8.19685	12.4777
17	3	6.69667	59.2%	3.96359	144.5%	-2.97672	16.3700
18	1	8.88000				unendlich	
20	2	12.9550	47.6%	6.17304	433.4%	-43.1858	69.0958
22	1	12.5600				unendlich	
33	1	4.32000				unendlich	
36	1	3.48000				unendlich	

F= 2.064, I.W.=8.31%
Die Stichprobenmittelwerte sind nicht signifikant verschieden.

Tabelle 7

Geometrische Mittelwerte der prozentualen Anteile entfalteter Leydigzellen an der Interstitiumfläche

SSW	N	Geom. Mittel	Streufaktor	Vertrauensbereich des Mittels (95%) von	Vertrauensbereich des Mittels (95%) bis	Dek.Logarithm. Mittel	Dek.Logarithm. Std.Abw.
10	3	5.81943	1.59298	1.86799	18.1295	0.765	0.2022
11	3	4.05941	1.40776	1.76184	9.35317	0.608	0.1485
12	1	9.99000		unendlich		1.000	
13	1	3.72000		unendlich		0.571	
15	2	8.07963	1.26299	0.966500	67.5431	0.907	0.1014
16	11	9.83593	1.41863	7.77170	12.4484	0.993	0.1519
17	3	5.55209	2.30200	0.725633	42.4811	0.744	0.3621
18	1	8.88000		unendlich		0.948	
20	2	12.1975	1.64192	0.134198	1108.66	1.086	0.2154
22	1	12.5600		unendlich		1.099	
33	1	4.3200		unendlich		0.635	
36	1	3.48000		unendlich		0.542	

F=2.122, I.W.=7.55%
Die Stichprobenmittelwerte sind nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 8

Arithmetische Mittelwerte für die Größe einer entfalteten Leydigzelle

SSW	N	Arithm. Mittel	Standardabweichung rel.	abs.	Vertrauensbereich des Mittels (95%) rel.	abs.von	bis
10	3	165.963	1.3%	2.16449	3.2%	16o.681	171.246
11	3	171.277	4.3%	7.31315	10.4%	153.428	189.125
12	1	178.770				unendlich	
13	1	173.580				unendlich	
15	2	169.080	1.3%	2.12132	11.4%	149.778	188.372
16	11	168.620	7.4%	12.5547	5.0%	160.163	177.077
17	3	173.657	3.1%	5.33053	7.5%	160.647	186.666
18	1	176.630				unendlich	
20	2	172.705	2.3%	3.98101	21.0%	136.500	208.910
22	1	175.910				unendlich	
33	1	173.470				unendlich	
36	1	177.210				unendlich	

F=0.314, I.W.=97.22%
Die Stichprobenmittelwerte sind nicht signifikant verschieden.

Tabelle 9

Geometrische Mittelwerte für die mittlere Größe einer entfalteten Leydigzelle

SSW	N	Geomt. Mittel	Streufaktor	Vertrauensbereich des Mittels (95%) von	bis	Dek.Logarithm. Mittel	Std.Abw.
10	3	165.954	1.01318	160.736	171.341	2.220	0.0057
11	3	171.171	1.04414	154.046	190.200	2.233	0.0188
12	1	178.770		unendlich		2.252	
13	1	173.580		unendlich		2.239	
15	2	169.073	1.01263	150.841	189.509	2.228	0.0054
16	11	168.140	1.08511	159.138	177.651	2.226	0.0355
17	3	173.601	1.03146	160.962	187.234	2.240	0.0135
18	1	176.630		unendlich		2.247	
20	2	172.682	1.02332	140.022	212.961	2.237	0.0100
22	1	175.910		unendlich		2.245	
33	1	173.470		unendlich		2.239	
36	1	177.210		unendlich		2.248	

F=0.276, I.W.=98.27%
Die Stichprobenmittelwerte sind nicht signifikant verschieden.

In den Abbildungen 1, 2 und 3 sind die zeitlichen Verläufe der in den Tabellen 4, 6 und 8 aufgeführten arithmetischen Mittelwerte für die Anteile der entfalteten LZ an der Gesamttestisfläche bzw. am Interstitium in Prozent sowie für die mittlere Größe einer entfalteten LZ zu den verschiedenen Untersuchungsterminen mit ihren 95%-Vertrauensbereichen dargestellt.
Dabei zeigt sich, daß sowohl Anteile der LZ an der Gesamttestisfläche (Abb. 1) als auch an der Interstitiumfläche (Abb. 2) einen andeutungsweise zeitabhängigen Verlauf aufweisen. Und zwar sind die Prozentsätze am Anfang des Untersuchungszeitraumes in der 10. und 11. SSW und am Ende der Schwangerschaft in der 33. und 36. SSW niedriger als in dem mittleren Abschnitt zwischen der 12. und 22. SSW. Allerdings finden sich immer wieder, bedingt durch die geringen Fallzahlen / Altersgruppe (z.T. sind es nur Einzelwerte) Schwankungen der Mittelwerte und große Streuungen, die eine strenge Interpretation verbieten. Bei den Mittelwerten für die Ausdehnung der Fläche einer einzelnen entfalteten LZ (Abb. 3) deutet sich kein zeitabhängiger Verlauf an.

Die Beziehung der biochemisch gewonnenen Werte zu den morphometrisch erhobenen Daten und der histologischen Befunde untereinander sind in Tabelle 10 in Form einer Korrelationsmatrix dargestellt.

Tabelle 10

	LZ/Te	LZ/Int	Fl.	nLZ	Hormon
	1	2	3	4	5
1	-	0.9452 (30) S=0.001 ***	0.1165 (30) S=0.270	0.5083 (30) S=0.002 **	-0.5103 (20) S=0.011 *
2	-	-	0.0906 (30) S=0.317	0.5809 (30) S=0.001 ***	-0.5384 (20) S=0.007 **
3	-	-	-	0.0828 (30) S=0.332	-0.1819 (20) S=0.221
4	-	-	-	-	-0.1683 (20) S=0.239
5	-	-	-	-	-

Anzahl der Fälle: 30 (20)
Anzahl der Variablen: 5
R-Werte unter 0.44 sind nicht signifikant von 0 verschieden.

Um stabilere Mittelwerte zu erhalten, wurden die 30 Fälle in 5 Gruppen zusammengefaßt.
In Abb. 4 sind die Verlaufsdiagramme der Mittelwerte der 5 Gruppen, deren Signifikanzunterschiede in den Tabellen 11 und 12 aufgeführt sind, dargestellt.
Die Beziehungen der biochemisch gewonnenen Werte zu den morphometrisch erhobenen Daten und der histologischen Befunde untereinander sind in den Tabellen 11 und 12 in Form von Korrelationsmatrices dargestellt, wobei die Fälle in 5 Altersgruppen zusammengefaßt sind. Tabelle 11 enthält die Korrelationen der arithmetischen, Tabelle 12 die der geometrischen Mittelwerte.

Tabelle 11

Korrelationstabelle der arithmetischen Mittelwerte

	LZ/Te	LZ/Int	Fl.	nLZ	Hormon
	1	2	3	4	5
1	-	0.9777 (5) S=0.002 **	0.0833 (5) S=0.447	0.3541 (5) S=0.279	-0.9991 (3) S=0.140
2	-	-	0.1897 (5) S=0.380	0.5077 (5) S=0.191	-1.0000 (3) S=0.001 ***
3	-	-	-	0.6535 (5) S=0.116	-0.6987 (3) S=0.254
4	-	-	-	-	-0.9541 (3) S=0.097
5	-	-	-	-	-

Anzahl der Fälle: 5 (3)
Anzahl der Variablen: 5
R-Werte unter 0.97 sind nicht signifikant von 0 verschieden.

Tabelle 12

Korrelationstabelle der geometrischen Mittelwerte

	LZ/Te	LZ/Int	Fl.	nLZ	Hormon
	1	2	3	4	5
1	-	0.9790 (5) S=0.002 **	0.0609 (5) S=0.461	0.2582 (5) S=0.337	-0.9510 (3) S=0.100
2	-	-	0.1769 (5) S=0.388	0.4294 (5) S=0.235	-0.9663 (3) S=0.083
3	-	-	-	0.6646 (5) S=0.111	-0.7827 (3) S=0.214
4	-	-	-	-	-0.9110 (3) S=0.135
5	-	-	-	-	-

Anzahl der Fälle: 5 (3)
Anzahl der Variablen: 5
R-Werte unter 0.97 sind nicht signifikant von 0 verschieden.

Durch die Zusammenfassung der 30 Fälle in 5 Gruppen läßt sich der zeitabhängige Verlauf der prozentualen Anteile der LZ an der Gesamttestisfläche (I, VI) sowie an der Interstitiumfläche (II, VII) und der Anzahl der entfalteten LZ (VI, IX) deutlich darstellen. Auch die Flächen der einzelnen entfalteten LZ zeigen nun einen Unterschied, und zwar liegt die mittlere Fläche in den Gruppen 1 und 2 unter den Werten der Gruppen 3, 4 und 5. Die Mittelwerte für die nachgewiesene Hormonmenge pro 100 mg Testis/ Stunde zeigen von Gruppe 1 nach Gruppe 3 einen Abfall.
Die Ausagekraft der Korrelationen in den Tabellen 11 und 12 ist allerdings durch die geringe Gruppenzahl gegenüber den Einzelvergleichen in Tabelle 10 eingeschränkt.

Diskussion

I. Vergleich zwischen morphologisch und biochemisch erfaßten Daten

In der Tabelle 3 in den Spalten 10, 11 und 12 sind die durch Herrn Prof. Schweikert in 20 der 30 ausgewerteten Fälle bestimmten Mengen von Androstendion, Testosteron sowie die Summe der nachgewiesenen Hormonmengen in umol/100 mg Testis/Stunde aufgeführt. Eine Korrelation der Werte in Spalte 12 mit dem prozentualen Anteil der entfalteten LZ an der Gesamttestisfläche (LZ/Te) bzw. an der Interstitiumfläche (LZ/Int), der mittleren Fläche einer einzelnen Leydigzelle (Fl) und der Anzahl der in den Präparaten aufgefundenen entfalteten Leydigzellen (nLZ) ist in Tabelle 10 dargestellt.

Die vorgenommenen Vergleiche zeigen, daß

(1) LZ/Te mit LZ/Int hochsignifikant korreliert (p=0.001),

(2) LZ/Te mit nLZ korreliert (p=0.002),

(3) LZ/Te negativ mit der Hormonmenge korreliert (p=0.011),

die Korrelationen für LZ/Int noch deutlicher ausfallen, nämlich

(4) LZ/Int mit nLZ hochsignifikant korreliert (p=0.001),

(5) LZ/Int negativ mit den Hormonmengen korreliert (p=0.007).

Faßt man die 30 Fälle in 5 Altersgruppen zusammen, so ergeben sich die in Abb. 4 dargestellten arithmetischen und geometrischen Mittelwerte. Die Streuungen sind der Übersicht halber nicht eingezeichnet. Da die Werte der beiden ältesten Gruppen aus Material aus der Düsseldorfer Universitätsfrauenklinik stammen, liegen für nur 3 Altersklassen Hormonwerte vor.
Korreliert man diese Mittelwerte miteinander, so ergeben sich die in den Tabellen 11 und 12 dargestellten Korrelationen. Allerdings sind diese durch die geringe Gruppenzahl (5 bzw. für die Hormonwerte nur 3) nicht sehr aussagekräftig. Dennoch ergeben sich im Prinzip die gleichen Zusammenhänge. Darüberhinaus stabilisieren sich Trends, die sich bei den Einzelwerten bereits andeuteten, im 10%-Bereich, nämlich

(6) eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der LZ (nLZ) und der mittleren Fläche der einzelnen LZ (Fl) (p=0.111),

(7) eine negative Korrelation zwischen nLZ und den Hormonwerten (p=0.097).

II. Vergleich des pränatal sich entwickelnden LZ-Systems (LZS) beim Menschen und bei anderen Mammalia

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Evolution des pränatal entstehenden menschlichen LZS. Bei den meisten Mammalia wird das pränatal entstehende LZS als 'fetales LZS' bezeichnet. Seine Bildung setzt jedoch beim Menschen bereits während der Embryogenese ein (Holstein, Wartenberg und Vossmeyer, 1971; Schenck, 1980), wenn man das Ende der 12. SSW als 'Grenze' zwischen Embryogenese und Fetogenese ansetzt. Nach Moore (1974) reicht die Embryogenese des Menschen dagegen nur bis zum Ende der 7. SSW, wenn das 'Schwanzknospenstadium' abgeschlossen, d.h. der Schwanz zurückgebildet ist und der menschliche Keimling 'einen unverwechselbar menschglichen Aspekt bietet'. Nach der Definition von Moore wäre mithin auch das menschliche pränatal entstehende LZS 'fetal'. Das pränatal entstehende LZS ist für die Differenzierung der männlichen Geschlechtsorgane mit Ausnahme der Gonaden verantwortlich. Neumann (1977) hat dies in einer Übersicht gezeigt, in der die Sexualentwicklung und -differenzierung in vier Schritten zusammengefaßt sind:
Im ersten Schritt erfolgt mit der Vereinigung der beiden Gameten und der Bildung der Cygote die Festlegung des genetischen bzw. chromosomalen Geschlechts. Entsprechend dem genetischen Geschlecht entstehen aus den noch undifferenzierten Gonadenanlagen Ovarien oder Testes.
Das gonadale Geschlecht ist damit im zweiten Schritt festgelegt. Die genetische Information für die Differenzierung der Gonadenanlagen in Testes erfolgt über das H-Y-Antigen, das von einem Autosom kodiert und vom X- und Y-Chromosom reguliert werden soll (Müller, 1983): Im Testis entstehen die Stützzellen (Vorläufer der Sertolizellen), die 'primitiven' Wandzellen (Vorläufer der Kanälchenwandzellen) sowie die fetalen bzw. intertubulären LZ.
Nach der Festlegung des gonadalen Geschlechts findet im dritten Schritt die somatische Geschlechtsdifferenzierung statt. Für die Entwicklung in ein typisch weibliches Genitale soll keine hormonelle Stimulation erforderlich sein. Für die Differenzierung in ein typisch männliches Genitale sind zwei Faktoren erforderlich:
(1) Androgene, die für die Ausbildung der männlichen Strukturen des inneren und äußeren Genitale verantwortlich sind: Aus den Wolffschen Gängen bilden sich die Ductus epididymides, deferentes und ejaculatores sowie die Vesiculae seminales; die Pars pelvina des Sinus urogenitalis entwickelt sich zum unteren Abschnitt der Pars prostatica und der Pars membranacea der Harnröhre. Der Phallus bildet sich zum Corpus cavernosum penis um, die Geschlechtsfalten entwickeln sich zum Corpus spongiosum penis mit der Glans penis, die Geschlechtswülste zum Scrotum.

(2) Der sogenannte 'Müllerian inhibiting factor' - MIF -, bei dem es sich um ein von den Stützzellen gebildetes Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von etwa 100.000 handelt, das die Rückbildung der Müllerschen Gänge bewirkt.
Nach der Festlegung des somatischen Geschlechts erfolgt im vierten Schritt die psychische Geschlechtsdifferenzierung bzw. die Ausbildung des psychischen Geschlechts. Auch die Differenzierung des psychischen Geschlechts hängt davon ab, ob Androgene einwirken oder nicht. Im esteren Fall wird das psychische Geschlecht männlich, im letzteren weiblich.
Die vorliegenden morphometrisch gewonnenen Daten zeigen,daß das menschliche LZS bis zur 16. SSW sowohl absolut als auch relativ (bezogen auf die Gesamttestisfläche) zunimmt. Diese Aussage steht in Übereinstimmung mit den Angaben von Holstein, Wartenberg und Vossmeyer (1971). Wie diese Autoren bei menschlichen Keimlingen der 7. - 22. SSW zeigen konnten, weisen die fetalen LZ zwischen der 7. und 12. SSW eine elektronenmikroskopisch faßbare auffällige Differenzierung ihres endoplasmatischen Retikulums auf. Dieses erfährt in der 12. SSW eine starke Entfaltung und verdrängt alle Zellorganellen weitgehend. Ein derart 'hochentwickeltes' endoplasmatisches Retikulum konnte weder in den LZ Erwachsener, noch in den LZ adulter Individuen anderer Säugerspecies nachgewiesen werden. Nach der 16. SSW soll dann das LZS wieder zurückgebildet werden. Allerdings haben die in der vorliegenden Studie erhobenen Befunde ergeben, daß die erreichte Relation zwischen LZ-Fläche (LZA) und Testisfläche (Te) sowie der Interstitiumfläche (Int) auch nach der 16. SSW bestehen bleibt bzw. sogar noch etwas zunimmt (Abb. 4, Diagramme I, II, VI und VII), ein Ergebnis, das mit den Angaben von Holstein Wartenberg und Vossmeyer (1971) nicht übereinstimmt. Diese Autoren geben eine Abnahme der absoluten und relativen LZ-Fläche ab der 16. SSW an.
Wie im Abschnitt I der Diskussion ausgeführt worden ist, besteht eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der LZ (nLZ) und der mittleren Fläche einer einzelnen LZ (Fl) sowie eine negative Korrelation der nLZ und den Hormonwerten. Das bedeutet, daß die LZ zu Beginn ihrer Evolution (10. SSW) pro Einzelzelle mehr Hormonmengen produzieren als in späteren Abschnitten ihrer Entwicklung (z.B. in der 16. SSW und später , Abb. 4). Es liegt zunächst nahe, simplifizierend zu postulieren, die vor der 16. SSW vorliegenden, flächenmäßig kleineren LZ (bzw. LZ vom 'kleineren Typ') würden größere Hormonmengen produzieren als die nach der 16. SSW existierenden LZ vom 'größeren Typ'. Demgegenüber muß aber mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die beobachtete Abnahme der Hormonmengen pro 100 mg Testisgewebe/Stunde schon während eines Zeitabschnittes stattfindet, in dem die LZ noch dem 'kleineren Typ' angehören.

Nach den Angaben von Gondos (1980), die auf den Untersuchungsergebnissen von Jirasek (1971), Pelliniemi und Niemi (1969) sowie von Siiteri und Wilson (1974) basieren, und den Angaben von Schenck (1980) setzt die Androgenproduktion beim Menschen zwischen der 8. und 10. SSW ein und erreicht zwischen der 10. und 15. SSW ihren Höhepunkt. Danach soll es zu einem Abfall der Hormonwerte kommen, eine Angabe, die mit den von Holstein, Wartenberg und Vossmeyer (1971) gemachten Mitteilungen übereinstimmt. Leider stehen für die in der vorliegenden Arbeit erhobenen morphometrischen Daten ab der 17. SSW keine entsprechenden Hormonwerte zur Verfügung (Abb. 4, Diagramme V und X).
Die positive Reaktion der St-3B-ol-DH bis zur 22. SSW und das Fehlen dieser Enzymaktivität nach diesem Zeitpunkt sprechen allerdings dafür, daß noch bis zur 22. SSW ein relativ hoher Androgenspiegel erhalten bleibt.
Der um die 33. und 36. SSW bereits erfolgte Abfall der absoluten und zelativen Ausdehnung des LZS steht mit den Angaben von Stieve (1930) im Einklang. Wie u.a. die gleichfalls auf morphometrischen Daten basierende Arbeit von Spieker (1983) nachweist, kommt es nach der Geburt zu einem vorübergehenden erneuten Anstieg des LZS.

Zusammenfassung

Testismaterial von 30 menschlichen Embryonen und Feten wurde morphometrisch ausgewertet: Bestimmt wurden die Testisgesamtfläche (Te), die Fläche der Tubuli seminiferi (TuA), die Leydigzellfläche (LZA), die Fläche der Gefäße (GA) sowie die Anzahl der entfalteten LZ (nLZ).
20 dieser Fälle stammten aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn. Von diesen Fällen lagen Bestimmungen von Androstendion-, Testosteron und Gesamthormonkonzentrationen pro 100 mg Testis / Stunde vor, die Herr Professor Schweikert durchgeführt hatte.
10 Fälle wurden von der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Von diesen Fällen war an Gefrierschnitten die Enzymreaktion der Steroid-3B-ol-Dehydrogenase in der Abteilung für Experimentelle Pathologie des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene durchgeführt worden.

Die morphometrischen Untersuchungen ergaben, daß

(1) die absolute und relative Ausdehnung der LZ-Komplexe bis zur 22. Schwangerschaftswoche (SSW) zunimmt und dann bis zur Geburt abfällt.

(2) die mittlere Fläche der einzelnen entfalteten LZ in der 16. SSW zunimmt, dann aber mehr oder weniger konstant bleibt.

Die Korrelationen der morphometrischen Ergebnisse untereinander bzw. mit den Hormonbefunden der 20 Bonner Fälle bzw. mit der Enzymaktivität der Steroid-3B-ol-DH der 10 Düsseldorfer Fälle ergaben folgende Zusammenhänge:

(1) Die LZA pro Testis- bzw. Interstitiumfläche korrelieren untereinander hochsignifikant sowie mit der Anzahl der entfalteten LZ (nLZ).

(2) Die gewonnenen Werte für die morphometrisch ausgewerteten Parameter korrelieren negativ mit der pro 100 mg Testis/ Stunde produzierten Hormonmenge.

(3) Der Abfall der LZA pro Testis- bzw. Interstitiumfläche nach der 22. SSW korreliert mit dem negativen Ausfall der Steroid-3B-ol-DH nach diesem Zeitpunkt.

Legenden

Tabelle 3:
- Spalte 1 = laufende Nr.
- Spalte 2 = Altersangabe in Schwangerschaftswochen (SSW)
- Spalte 3 = Gesamttestisfläche ohne Tunica albuginea in μm^2xE-02
- Spalte 4 = Gesamtfläche aller Tubuli seminiferi in μm^2xE-02
- Spalte 5 = Gesamtfläche aller Blutgefäße in μm^2xE-02
- Spalte 6 = Gesamtfläche der entfalteten LZ in μm^2x1000
- Spalte 7 = Anzahl der LZ-Kerne
- Spalte 8 = Enzymreaktion der Steroid-3B-ol-Dehydrogenase
- Spalte 9 = Differenz zwischen Abort und Inkubation in Minuten
- Spalte 10 = Gehalt an Androstendion in µmol pro 100 mg Testisgewicht / Stunde
- Spalte 11 = Gehalt an Testosteron in µmol pro 100 mg Testisgewicht / Stunde
- Spalte 12 = Summe der Spalten 10 und 11
- Spalte 13 = Testisgewicht in mg

Tabellen 4 und 5:
Arithmetische und geometrische Mittelwerte der prozentualen Anteile entfalteter LZ an der Gesamttestisfläche

Tabellen 6 und 7:
Arithmetische und geometrische Mittelwerte der prozentualen Anteile entfalteter LZ an der Interstitiumfläche

Tabellen 8 und 9:
Arithmetische und geometrische Mittelwerte der mittleren Größe einer einzelnen entfalteten LZ in um

Tabellen 10, 11 und 12:
- Spalte/Reihe 1 (LZ/Te) = %-Anteil der LZ-Fläche an der Gesamtfläche
- Spalte/Reihe 2 (LZ/Int) = %-Anteil der LZ-Fläche an der Interstitiumfläche
- Spalte/Reihe 3 (Fl) = Fläche aller LZ
- Spalte/Reihe 4 (nLZ) = Anzahl aller LZ
- Spalte/Reihe 5 (Hormon) = Hormonwerte

Abb. 1: graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte der prozentualen Anteile der LZ-Flächen an der Gesamttestisfläche

Abb. 2: graphische Darstellung der geometrischen Mittelwerte der prozentualen Anteile der LZ-Flächen an der Interstitiumfläche

Abb. 3: graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte der Fläche einer einzelnen entfalteten LZ

Abb. 4: graphische Darstellung der gewonnenen Mittelwerte der in 5 Gruppen zusammengfaßten Fälle
I - V = arithmetische Mittelwerte
VI - X = geometrische Mittelwerte
Gruppe 1 = 10. - 11. SSW
Gruppe 2 = 12. - 16. SSW
Gruppe 3 = 16. - 18. SSW
Gruppe 4 = 20. - 22. SSW
Gruppe 5 = 33. - 36. SSW

Literatur

1. Acevedo, H.F., Axelrod,L.R., Ishikawa, A. und F. Takaki:
Studies in fetal metabolism.
II. Metabolism of progesterone-4-C14 and pregnenolone-7a-H3 in human fetal testes
J.clin.Endocrin. 23, 885 - 890 (1963).

2. Bidlingmaier, F.:
Geschlechtsunterschiede der Sekretion von Gonadotropin und Sexualhormonen im Säuglings- und Kleinkindesalter.
Fortschritte der Medizin 98, 235 -238 (1980).

3. Ferner, H. und W. Runge:
Histochemische Untersuchungen zur Frage der endokrinen Aktivität der Hodenzwischenzellen während der Fetalzeit beim Menschen.
Zeitschr.Zellforsch. 45, 39 - 50 (1956).

4. Gillman, J.:
The development of the gonads in man with a consideration of the role of fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors.
Contrib.Embryol.Carneg.Inst. 32, 81 - 131 (1948).

5. Gondos, B.:
Development and differentiation of the testis and male reproductive tract.
In: Testicular development, structure and function.
Editors: A. and E. Steinberger
Verlag: Raven Press (New York)
pp. 3 - 20 (1980).

6. Hatakeyama, S.:
A study on the interstitial cells of the human testis, especially on their finestructural pathology.
Acta path.Jap. 15, 155 - 196 (1965).

7. Holstein, A.F., Wartenberg, H. und J. Vossmeyer:
Zur Cytologie der pränatalen Gonadenentwicklung beim Menschen.
III. Die Entwicklung der Leydigzellen im Hoden von Embryonen und Feten
Zeitschr.Anat.Entwicklungsgesch. 135, 43 - 66 (1971/72).

8. Jirasek, J.E.:
Development of the genital system and male pseudohermaphroditism.
Verlag: Johns Hopkins Press (Baltimore) (1971).

9. Levy, H., Deane, H.W. and B.L.Rubin:
Visualization of steroid-3B-ol-dehydrogenase activity in tissues of intact and hypophysectomised rats.
J.clin.Endocrin. 65, 932 - 943 (1959)

10. Lipschütz, A.:
Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen.
Verlag: E. Bircher (Bern) (1919).

11. Moore, K.L.:
Before we are born. Basic embryology and birth defects.
W.B.Saunders Comp. (Philadelphia, London, Toronto) (1974).

12. Müller, U.:
Genetics of H-Y antigen and its gonad specific receptor.
In: Problems of the Keimbahn
Editor: W. Hilscher
Bibliothca. anat., 24, 111 - 118
Karger (Basel) (1983).

13. Neumann, F.:
Hormonale Regulation der Sexualdifferenzierung bei Säugetieren.
In: Vorlesungsreihe Schering, Heft 3 (Berlin/Bergkamen)
Pharma-Forschung der Schering AG (1977).

14. Niemi, M. and M. Ikonen:
Steroid-3B-ol-dehydrogenase activity in fetal Leydig´s cells.
Nature (London) 189, 592 - 593, (1961).

15. Orth, J., Badway, D., Weisz,J., Ward,B. and I. Ward:
Testicular function in rat fetuses of normal and stressed mothers:
implication for sexual differentiation of the nervous system.
In: Development and function of reproductive organs
Editors: A.G. Byskov and H. Peters
Excerpta Medica (Amsterdam - Oxford - Princeton)
208 - 215 (1981).

16. Pelliniemi, L.J. and M. Niemi:
Fine structure of the human foetal testis.
I. The interstitial tissue.
Z. Zellforsch. 99, 5o7 - 522 (1969)

17. Romeis, B.:
Hoden, samenableitende Organe und accessorische Geschlechtsdrüsen.
In: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd.14
Bd. 14
Herausgeber: A. Bethe, G.v. Bergmann, G. Embden und A. Ellinger
Verlag: Springer (Berlin) (1926).

18. Schenck,B.:
Endokrine Regulation der Hodenfunktion.
Therapiewoche 30, 239 - 259 (1980).

19. Siiteri, P.K. and J.D. Wilson:
Testosterone formation and metabolismduring male sexual differentiation in the human embryo.
J.clin.Endocrin.Metab., 38, 113 - 125 (1974).

20. Spieker, E.:
Morphometrische Studie über die postnatale Entwicklung des Leydigzell-Systems des Menschen.
Inaugurationsdissertation Universität Düsseldorf (1983).

21. Stieve, H.:
Männliche Genitalorgane.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Bd. VII/2
Herausgeber: W. v. Millendorff
Verlag: Springer (Berlin) (1930).

22. Tapanainen, J., Kellokumpu-Lehtinen, P., Pelliniemi, L. and I. Huhtaniemi:
Age related changes in endogenous steroids of human fetal testis during early and midpregnancy.
J.Clin.Endocrin.& Metabol. 52, 98 - 102 (1981).

23. Wagenen, G. v., and H. E. Simpson:
Embryology of the ovary and testis. Homo sapiens and Macaca mulatta.
Yale University Press (New Haven) (1965).

24. Wattenberg, L.W.:
Microscopic histochemical demonstration of steroid-3B-ol-dehydrogenase in tissue sections.
Ibid. 6, 225 - 232 (1958)

25. Ziegler, H. G.:
Morphometrische Untersuchungen zur Bestimmung der Ausdehnung und der Kinetik des intertubulären Leydigzell-Systems der Ratte mit Hilfe des Enzyms Steroid-3B-ol-Dehydrogenase.
Inaugurationsdissertation Universität Düsseldorf (1983).

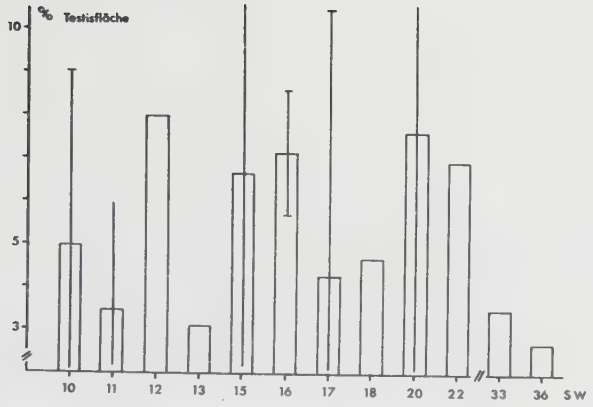


Abb. 1

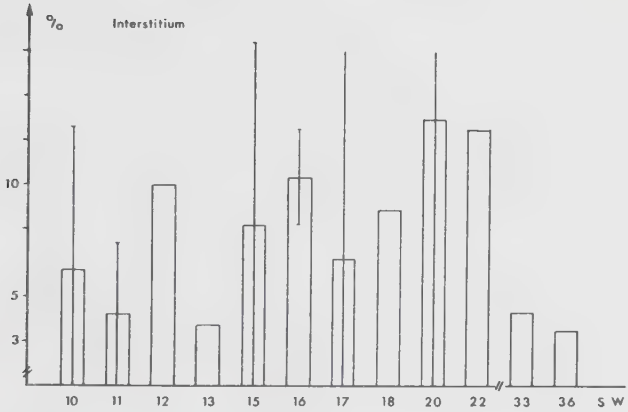


Abb. 2

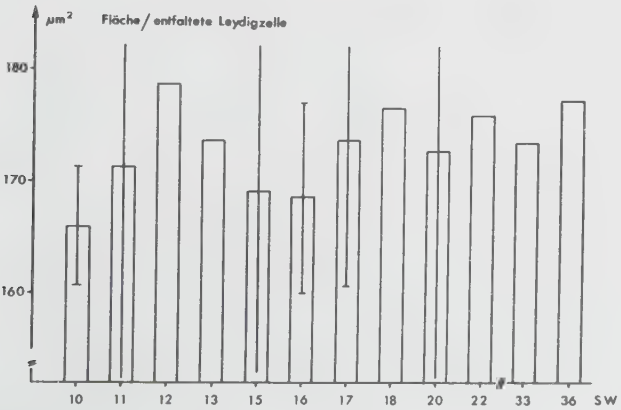


Abb. 3

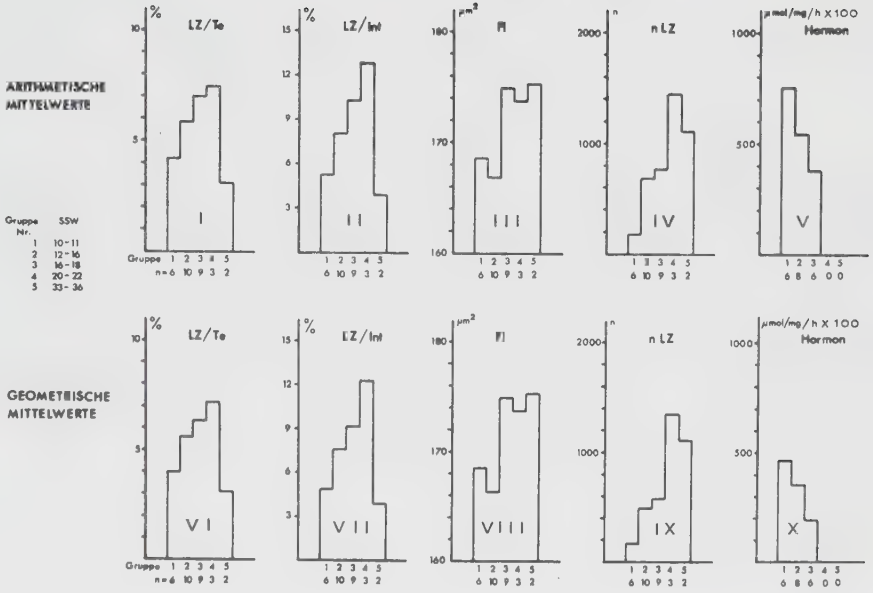

ARITHMETISCHE MITTELWERTE
GEOMETRISCHE MITTELWERTE
Gruppe Nr. SSW
1 10 - 11
2 12 - 16
3 16 - 18
4 20 - 22
5 33 - 36
% LZ/Te
% LZ/Int
µm² Fl
n n LZ
µmol/mg/h X 100 Hormon
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
Gruppe 1 2 3 4 5
n = 6 10 9 3 2
6 8 6 0 0

Abb. 4

L E B E N S L A U F

02.06.1949	geboren in Grevenbroich/Krs. Neuss als Sohn des Exportkaufmanns Richard Stieber und seiner Ehefrau Clothilde geb. Flohe
1955 - 1959	Besuch der katholischen Volksschule in Grevenbroich-Elsen
1959 - 1969	Besuch des Kreisgymnasiums Grevenbroich
30.05.1969	Zeugnis der Reife
Oktober 1969 - Oktober 1971	pharmazeutisches Praktikum in der Löwen-Apotheke in Grevenbroich-Elsen
15.10.1971	pharmazeutisches Vorexamen.
November 1971 - Dezember 1973	Arbeit in verschiedenen Apotheken
26.04.1972	Heirat der Studentin Claudia Schüller
Januar 1974 - Dezember 1975	Ableistung des Wehrdienstes
WS 1975/76 - SS 1980	Studium der Zahnheilkunde an der Universität zu Köln
28.04.1977	naturwissenschaftliche Vorprüfung
29.03.1979	zahnärztliche Vorprüfung
28.08.1979	Geburt unserer Tochter Saskia
WS 1980/81 - SS 1982	Studium der Zahnheilkunde an der Universität Düsseldorf
14.05.1982	zahnärztliche Prüfung
seit dem 07.06.1982	Tätigkeit als Assistenzzahnarzt

Mein Dank gehört Herrn Professor Hilscher, der mir nicht nur das Thema dieser Arbeit zur Verfügung stellte, sondern auch stets ein wohlgesonnener Ratgeber war.
Besonders danken möchte ich Frau Hilscher, die mir mit unermüdlichem Fleiß und außerordentlicher Geduld hilfreich zur Seite stand und so mancherlei Schwierigkeiten aus dem Weg räumte.

Diese Arbeit wurde mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft erstellt.